

# VU Research Portal

## **Towards clinical implementation of personalised PRRT in patients with neuroendocrine tumours**

Huizing, D.M.V.

2021

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Huizing, D. M. V. (2021). *Towards clinical implementation of personalised PRRT in patients with neuroendocrine tumours: Optimisation of nuclear imaging techniques, dosimetry and response evaluation*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)



# Appendix

Samenvatting

## Samenvatting

Neuro-endocrine tumoren (NETs) zijn zeldzame maligniteiten en patiënten worden vaak gediagnosticeerd in de gemetastaseerde setting. Deze goedgedifferentieerde tumoren tonen vaak overexpressie van de somatostatine receptor, welke gebruikt kan worden voor beeldvormende en therapeutische doeleinden. De somatostatine analoog 'DOTATATE' kan gekoppeld worden aan [ $^{68}\text{Ga}$ ]Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) ten behoeve van diagnostische beeldvorming bij NETs met behulp van positron emissie tomografie in combinatie met computer tomografie (PET/CT). Therapie met DOTATATE gekoppeld aan [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) wordt ook wel peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) genoemd. Een standaard PRRT schema houdt in dat patiënten vier keer behandeld worden met 7.4 GBq  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE met intervallen tussen de 6 tot 12 weken. Doordat  $^{177}\text{Lu}$  naast  $\beta^-$ -elektronen voor therapie-effect, ook gammastraling uitzendt, is posttherapie gamma beeldvorming mogelijk. Op basis van deze beeldvorming kan de dosis op zowel normale organen als tumorlaesies bepaald worden.

Het doel van dit onderzoek was enerzijds om nucleaire beeldvormingstechnieken te kwantificeren en harmoniseren voor patiënten met een NET. Anderzijds was het doel om factoren te identificeren die geassocieerd zijn met overleving, toxiciteit en therapierespons na PRRT. De ambitie is dat door middel van dit onderzoek posttherapie dosimetrie en responsevaluatie na PRRT wordt geoptimaliseerd, om zo uiteindelijk te kunnen zorgen voor gepersonaliseerde behandelingen.

### Deel I – Kwantitatieve nucleaire beeldvorming en posttherapie dosimetrie in NETs

Nucleaire beeldvormingstechnieken zijn ingebed in de klinische praktijk voor zowel diagnostische als therapeutische toepassingen bij patiënten met NETs. Tot op heden wordt diagnostische beeldvorming met behulp van  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT vooral visueel beoordeeld, omdat er beperkt bewijs is voor de toegevoegde waarde van kwantitatieve metingen. Daarnaast ontbreekt een richtlijn voor de harmonisatie van  $^{68}\text{Ga}$  PET/CT tussen verschillende scanners, waardoor kwantitatieve resultaten tussen scanners en centra niet vergeleken kunnen worden. In **Hoofdstuk 2** is een multicenter kwantitatieve  $^{68}\text{Ga}$  PET/CT studie uitgevoerd om de verschillen tussen scanners te onderzoeken en zijn de resultaten vergeleken met de huidige Europese richtlijn voor [ $^{18}\text{F}$ ]Fluor ( $^{18}\text{F}$ ). De ongecorrigeerde recovery curves van  $^{68}\text{Ga}$  PET/CT bleken aan de onderkant van de geldende limieten voor  $^{18}\text{F}$ . Na een correctie voor de lokale kalibratie verschillen tussen  $^{68}\text{Ga}$  en  $^{18}\text{F}$ , was de  $^{68}\text{Ga}$  kwantificatie gemiddeld 5% onder het gemiddelde van de  $^{18}\text{F}$  curves. Om te voorkomen dat er lokaal veel verschillende



acquisitie- en reconstructieprotocollen zijn, is de conclusie van dit hoofdstuk om de gevalideerde protocollen voor  $^{18}\text{F}$  te gebruiken en lokale correcties voor  $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$  toe te passen voor  $^{68}\text{Ga}$  kwantificatie.

De twee fotopieken van  $^{177}\text{Lu}$ , 113 en 208 keV, kunnen onafhankelijk of beide geselecteerd worden ten behoeve van beeldvorming.  $^{177}\text{Lu}$  gamma opnamen worden vaak met de medium energy low penetration (MELP) collimator gemaakt, met attenuatiecorrectie en eventueel scattercorrectie. De effecten van deze instellingen op de beeldkwaliteit, kwantificatie en spatiële resolutie zijn geëvalueerd in **Hoofdstuk 3**. Tevens is een collimator met vergelijkbare eigenschappen als de MELP, de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Technetium/Krypton (Mullekom) collimator, beoordeeld. Het NEMA fantoom was gevuld met verschillende ratio's tussen de bollen en de achtergrond, waarna verschillende acquisities en reconstructies gemaakt zijn.  $^{177}\text{Lu}$  SPECT/CT beeldkwaliteit, kwantificatie en resolutie bleken optimaal indien de acquisities waren vervaardigd met de MELP collimator en 208 keV fotopiek, en de reconstructie naast attenuatiecorrectie ook scattercorrectie bevatte.

Kwantitatieve posttherapie  $^{177}\text{Lu}$ -beeldvorming maakt het mogelijk om de geabsorbeerde dosis in gezonde organen en in tumorlaesies te evalueren. Aangezien er een opnamefase en uitscheidings-/vervalfase van het radiofarmacon is, is beeldvorming op meerdere tijdstippen nodig om de cumulatieve activiteit te bepalen. Er zijn verschillende methoden om de tijds-activiteitscurve te modelleren en ook om de cumulatieve activiteit (tijdsgeïntegreerde activiteit in  $\text{MBq}\cdot\text{s}^{-1}$ ) om te rekenen naar geabsorbeerde dosis in Gray (Joule per weefselmassa). Daarnaast kan het belang van de dosisberekening verschillen; veiligheid van de behandeling wordt in kaart gebracht door de dosis op normale organen te evalueren, terwijl de effectiviteit van de therapie kan worden onderzocht door de dosis in tumorlaesies te bepalen. Het state-of-the-art review in **Hoofdstuk 4** beschrijft dat klinische dosimetrie mogelijk is en potentieel kan zorgen voor verbeterde resultaten van de PRRT behandeling. Huidige klinische dosimetrie studies zijn echter vooral gefocust op veiligheid en passen geen voxel-gebaseerde methoden toe. Voor het toepassen van posttherapie dosimetrie in de kliniek is het van belang dat er gebruik wordt gemaakt van de nieuwste computertechnologie met geïntegreerde methoden van segmentatie en kwantificatie. Daarnaast zouden de tijdstippen voor de posttherapie beeldvorming gestandaardiseerd moeten worden en routinematig dosisberekeningen gedaan moeten worden van zowel tumorlaesies als normale organen. Samenwerking tussen centra is essentieel om genoeg data te verzamelen en om te kunnen vergelijken, aangezien NETs zeldzame tumoren zijn en patiënten een lange vervolgtijd hebben. Potentieel kan hierdoor het bewijs voor posttherapie dosimetrie aangetoond worden, echter op dit moment worden nog veel verschillende methoden toepast in de literatuur.

In **Hoofdstuk 5** zijn de dosimetrie resultaten van twee commercieel verkrijgbare softwarepakketten, OLINDA/EXM (als onderdeel van Hermes Hybrid Dosimetry) en PLANET Dose, met elkaar vergeleken. Hierbij is dezelfde methode van kinetiek modellering toegepast en is data van dezelfde patiënten gebruikt. De correlatie tussen de geobserveerde en gemodelleerde data van de twee softwarepakketten kwam het best overeen met een mono-exponentiële fit van de tijdactiviteitscurves. Het intraclass correlatiecoëfficiënt van deze analyse was goed ( $>0.7$ ) wanneer de kinetiek van de nieren en tumorlaesies gemodelleerd werd. De dosimetrie uitkomsten die bepaald zijn op basis van deze mono-exponentiële fit resulteerde in een goede overstemming tussen de twee pakketten, met een zeer goede Spearman correlatiecoëfficiënt ( $>0.9$ ) voor de tumorlaesies en nieren. Op basis van deze resultaten kan worden gezegd dat posttherapie  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE dosimetrie tussen deze twee softwarepakketten vergelijkbaar is, mits de kinetische modellering vergelijkbaar is. Deze conclusie moet worden geverifieerd in toekomstige studies waarbij ook het effect van verschillende acquisities, protocollen, de gekozen tijdsunten voor posttherapiebeeldvorming en de selectie van de organen en tumorlokalisaties voor dosimetrie moeten worden meegenomen.

## Deel II – Klinische uitkomsten na PRRT

Overleving is zowel voor de patiënt, artsen als voor de samenleving de belangrijkste uitkomstmaat. Hierbij is voorkennis over klinische en therapeutische factoren die geassocieerd zijn met progressievrije overleving en overleving na therapie essentieel. Deze kennis kan helpen om de beslissing te maken of PRRT de juiste behandeling is voor een specifieke patiënt. In **Hoofdstuk 6** is een multivariate analyse uitgevoerd om klinische en therapeutische factoren te bepalen die geassocieerd zijn met overleving. Hogere Ki-67 waarden bleken, net als een hoger Chromogranine-A en chemotherapie voorafgaand aan PRRT, geassocieerd te zijn met een kortere (progressievrije) overleving na PRRT. Daarnaast werd een kortere progressievrije overleving ook gezien bij patiënten die eerder behandeld waren met interferon- $\alpha$  en bij patiënten met diabetes, terwijl patiënten die eerdere ablatieve behandelingen hebben gehad en die een hogere performance status hadden ook een kortere overleving hadden.

Ernstige (CTCAE graad 3-4) hematologische toxiciteit gedurende PRRT komt weinig voor, in tegenstelling tot matige (CTCAE graad 2) toxiciteit, wat ook al invloed kan hebben op de behandeling van de patiënt. De incidentie en het verloop van hematologische toxiciteit gedurende PRRT was onderzocht in **Hoofdstuk 7**, evenals de gevolgen van hematologische toxiciteit op de behandeling. Hierbij zijn verschillen in patiëntkarakteristieken voorafgaand aan de therapie en het voorkomen van hematologische toxiciteit geëvalueerd. In 55% van de patiënten werd CTCAE graad



0-1 toxiciteit het meest frequent geobserveerd, graad 2 in 39% van de patiënten en graad 3-4 in 6%. Het therapieschema moest worden aangepast in 21/100 patiënten door hematologische toxiciteit, waarvan 3 patiënten definitief moesten stoppen met de behandeling terwijl de overige patiënten vervolggiften hebben kunnen ontvangen. Er was geen significant verschil in pretherapie karakteristieken tussen patiënten met verschillende mate van hematologische toxiciteit. Hierdoor is de conclusie van dit hoofdstuk dat de voorspellende waarde van pretherapie parameters voor hematologische toxiciteit gedurende PRRT beperkt is. Het advies is dan ook, juist ook vanwege de kleine aantallen patiënten met ernstige toxiciteit, om de huidige selectiecriteria niet aan te passen.

Momenteel is responseevaluatie na PRRT vooral gebaseerd op het meten van de maximale diameter van specifieke doeltumorlaesies op anatomische beeldvorming. NETs zijn echter langzaam groeiende tumoren, waardoor therapie-effect en daarmee volumereductie op anatomische beeldvorming pas laat zichtbaar kan zijn. Veranderingen op moleculair gebied zijn wellicht eerder te detecteren; daarom zouden zowel somatostatine receptor expressie op  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT als de serum tumormarker Chromogranine-A potentiële biomarkers voor responseevaluatie na PRRT kunnen zijn. In **Hoofdstuk 8** zijn de verschillende responseevaluatie methoden (anatomische beeldvorming,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT en serum Chromogranine-A) onderzocht op hun voorspellende waarde voor overleving na PRRT. Patiënten met progressieve ziekte volgens RECIST, gemeten negen maanden na de laatste PRRT behandeling, bleken een significant slechtere overleving te hebben dan patiënten met stabiele ziekte. Patiënten die volgens Choi na negen maanden progressieve ziekte hadden, hadden eveneens een slechtere overleving dan patiënten die stabiele ziekte of respons toonden. Daarnaast waren nieuwe tumorlaesies bij sommige patiënten eerder ontdekt op de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT; echter nieuwe laesies waren niet geassocieerd met verschil in overleving.

Concluderend draagt dit proefschrift bij aan de kennis over nucleaire beeldvorming, kwantificatie en posttherapie dosimetrie bij patiënten met NETs. Daarnaast zijn voorspellende factoren voor hematologische toxiciteit, respons en overleving na PRRT onderzocht. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op geavanceerde beeldanalysetechnieken en biomarkermodellen om patiëntselectie en evaluatie verder te ontwikkelen en te verbeteren. Hierbij is een aanpak waarbij meerdere beeldvormingsmodaliteiten, multidisciplinaire bijeenkomsten en multicenter samenwerkingen worden betrokken, essentieel. Uiteindelijk zou dit kunnen leiden tot een geëvalueerd en geharmoniseerd protocol voor gepersonaliseerde PRRT behandelingen voor patiënten met NETs.